

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-189013  
(43)Date of publication of application : 05.07.2002

(51)Int.Cl. G01N 27/30  
// C12M 1/00

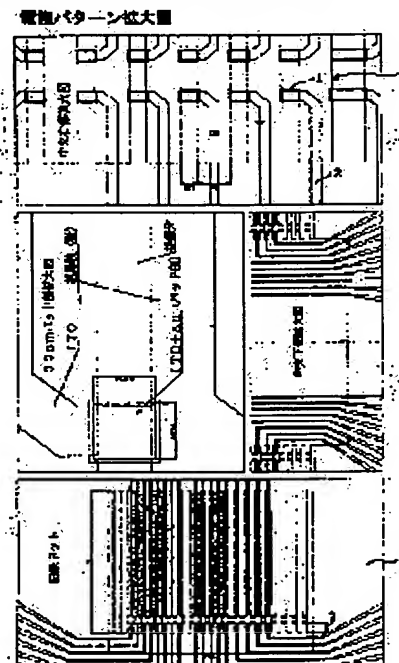
(21)Application number : 2000-389715 (71)Applicant : NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL & TECHNOLOGY  
(22)Date of filing : 22.12.2000 (72)Inventor : TAGUCHI TAKAHISA  
FUJIMORI KAZUHIRO

## (54) FASCICLE-COMBINED HIGH-DENSITY MULTI-POLE ELECTRODE FOR STIMULATING PERIPHERAL NERVE AND RECORDING

### (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an electrode, capable of individually and stably combining and fixing nerve fibers to electrodes, without cutting the fascicle and simultaneously stimulating and recording a large number of peripheral nerve fibers.

SOLUTION: In this fascicle-combined-type high-density multi-pole electrode for stimulating peripheral nerves and recording, a plurality of electrodes are arranged at prescribed intervals on an insulating substrate, and insulating walls covering lead wires, extending from over the electrodes are arranged in a slit shape.



### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.12.2000  
[Date of sending the examiner's decision of rejection]  
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]  
[Date of final disposal for application]  
[Patent number] 3496056  
[Date of registration] 28.11.2003  
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of extinction of right]

[0022]

. . .  
. . .

## (II) Measurement of nerve activity record

Although the stimulus of the nerve fascicle is easy, it is relatively difficult to actually take record. Then, this electrode actually proved that nerve activity record could be taken using the cultured cell system.

[0023]

The used material was the spine and dorsal root ganglion of the 1st day of rat after the birth, or the 18th day embryo, and the 1st day of rat after the birth separated the spinal column from the trunk under ice low-temperature anesthesia, and took out a spine and dorsal root ganglion under the substance microscope further. The taken-out nerve tissue was saved in the DME culture medium temporarily, and 1) performed the method of arranging a part of spine on the spot of a collagen gel, 2) and the method of carrying out dissociation cultivation by carrying out trypsin treating. The electrode for nerve fascicle combination which carried out the polyethylene imine coat to a 100mm Petri dish was placed, and 1.8ml of DME culture media (10%FCS, P/S, Insuline addition) were added within the circular limit. The situation of a cultivation nerve cell is referring to Fig. 3. Nerve activity record which is shown in Fig. 4 from the electrode of the arrow in Fig. 1 was able to be taken.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-189013  
(P2002-189013A)

(43) 公開日 平成14年7月5日 (2002.7.5)

(51) Int.Cl.  
G 0 1 N 27/30

識別記号

F I  
G 0 1 N 27/30

テーマコード (参考)

B 4 B 0 2 9

// C 1 2 M 1/00

C 1 2 M 1/00

F

A

審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2000-389715 (P2000-389715)

(22) 出願日 平成12年12月22日 (2000. 12. 22)

(71) 出願人 301021533

独立行政法人産業技術総合研究所  
東京都千代田区霞が関 1-3-1

(72) 発明者 田口 隆久

大阪府池田市緑丘 1 丁目 8 番 31 号 工業技  
術院大阪工業技術研究所内

(72) 発明者 藤森 一浩

大阪府池田市緑丘 1 丁目 8 番 31 号 工業技  
術院大阪工業技術研究所内

F ターム (参考) 4B029 AA23 BB11

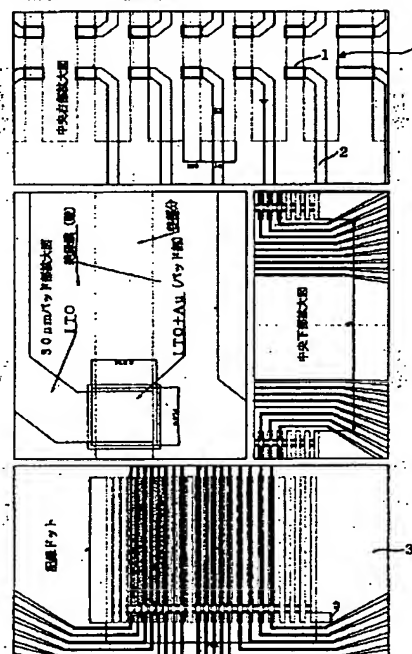
(54) 【発明の名称】 末梢神経の刺激・記録のための神経束結合型高密度多極電極

(57) 【要約】

【課題】 末梢神経の刺激・記録のための神経束結合型高密度多極電極を提供する。

【解決手段】 絶縁基板上に複数の電極を所定間隔で配置し、該電極上から延びるリード線を覆う絶縁壁をスリット状に配置したことを特徴とする、神経束結合型高密度多極電極。

電極パターン拡大図



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】絶縁基板上に複数の電極を所定間隔で配置し、該電極上から延びるリード線を覆う絶縁壁をスリット状に配置したことを特徴とする、神経束結合型高密度多極電極。

【請求項 2】電極部が 2 以上の区域に配置されることを特徴とする請求項 1 に記載の多極電極。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、神経束結合型高密度多極電極に関する。

【0002】

【従来の技術及びその課題】2次元高密度多点電極は主に培養系の神経細胞の刺激・記録用として開発されてきた。生体、特に末梢神経束への電子デバイスとしてはカフ型、針型、再生型などが開発されているが、カフ型は神経束に電極板を巻き付けるため、微細な調節は全く行うことができなかった。また、針型電極の場合、電極を固定することができず、同じ神経線維を連続して刺激・記録することは困難であった。また、再生型電極では神経線維が再生して電極孔に入るため、神経線維束を切断しなければならないという侵襲性の高いものであった。

【0003】本発明は、(1)神経束を切断することなく神経線維を個々に電極に安定して結合・固定することができ、(2)多数の末梢神経線維の刺激・記録を同時に行うことができる電極を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、以下の多極電極に関する。

項 1. 絶縁基板上に複数の電極を所定間隔で配置し、該電極上から延びるリード線を覆う絶縁壁をスリット状に配置したことを特徴とする、神経束結合型高密度多極電極。

項 2. 電極部が 2 以上の区域に配置されることを特徴とする項 1 に記載の多極電極。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明の絶縁基盤材料としては、神経細胞を観察するために透明な基盤が好ましく、石英ガラス、鉛ガラス、ホウ珪酸ガラス等のガラス、若しくは石英等の無機物質、または、ポリメタクリル酸メチルまたはその共重合体、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ポリプロピレン、尿素樹脂、メラミン樹脂などの透明性を有する有機物質等が挙げられるが、機械的強度と透明性とを加味すると無機物質が好ましい。

【0006】本発明において、電極材料としては、酸化インジウム錫 (ITO)、酸化錫、Cr、Au、Cu、Ni、Al 等が挙げられ、好ましくは Ni、Au などが例示される。電極の形状は円形ないし長方形ないし正方形の形状が例示でき、電極の半径 (円形の場合) ないし

一辺の長さ (長方形ないし正方形の場合)、10~50  $\mu\text{m}$ 、好ましくは 30  $\mu\text{m}$  程度である。

【0007】リード線材料としては、酸化インジウム錫 (ITO)、酸化錫、Cr、Au、Cu、Ni、Al 等が挙げられ、好ましくは Ni、Au などが例示される。通常これらの電極やリード線は、通常これらの電極ないしリード線材料を絶縁基盤上に蒸着し、フォトレジストを用いてエッチングにより所望のパターンに形成できる。

【0008】電極間の距離は、10~1000  $\mu\text{m}$  程度、好ましくは 30~50  $\mu\text{m}$  程度である。電極間の距離を 1 つの基板上で複数の部分で変えておくと、様々な太さの神経線維を基板上に固定できるので好ましい。

【0009】電極が高密度に配置される電極部における電極の数は、5~100 個程度、好ましくは 10~50 個程度であり、1 つの基板上に電極密集部を 2 カ所以上設けることもできる。

【0010】リード線を絶縁するための絶縁層材料としては、例えばポリイミド (PI) 樹脂、エポキシ樹脂、アクリレート樹脂、ポリエステル樹脂、或はポリアミド樹脂等の透明な樹脂が挙げられる。

【0011】これらの樹脂は、リード線上に通常の手法によって塗布して絶縁層が構成される。なお、絶縁層材料が光照射重合性等の感光性樹脂であると、電極を露出させるために電極上の絶縁層部分に孔を開けるなどのパターン形成が可能となるため好ましい。

【0012】また、絶縁層の厚みは絶縁性が付与できる程度であればよく、特に限定するものではないが、通常 20~30  $\mu\text{m}$  が好ましい。

【0013】本発明の多点電極の隣接電極間距離は、10~1000  $\mu\text{m}$  が好ましく、より好ましくは 30~50  $\mu\text{m}$  である。

【0014】本発明では、電極の一部のみが露出し、電極の周縁部は絶縁材料で覆われているのが好ましい。また、電極の周縁部分は、全面的に絶縁材料で覆われている。

【0015】電極から延びるリード線は、絶縁壁により覆われており、該絶縁壁はスリット状に配置され、絶縁壁間に神経線維を配置することで、神経線維の刺激及び記録を 1 対の電極により行うことができる。

【0016】絶縁壁は、例えばアクリル等の合成樹脂の素材で形成することができる。

【0017】本発明の多極電極上で神経細胞を培養すれば、培養神経細胞の記録を取ることができる。

【0018】本発明の多点電極を用いると、1~5 時間程度の時間にわたり連続的に細胞に電氣的刺激を与え、かつ細胞の電氣的活動を測定・記録することができる。

【0019】

【発明の効果】本発明によれば、(1)神経束を切断することなく神経線維を個々に電極に安定して結合・固定す

ることができ、(2)多数の末梢神経線維の刺激・記録を同時に行うことができる電極を提供できる。

#### 【0020】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づきより詳細に説明する。

【0021】本発明の電極の好ましい具体例を以下の(1)～(8)及び図1に示す。

(1) インターフェースはMED systemsに準拠したものである。

(2) 極数68個(うち4個は非接続)で、Ni/Au 10  
パターン形成により作製する

(3) ガラス基板上に向かい合わせに5mm離れて2ステージを配置

(4) 各ステージには2列×17の電極を配置

(5) 各ステージに神経束を固定するために電極のある部分が谷部になるように25μm高のアクリル絶縁壁をスリット状に配置

(6) 電極部は神経束の太さの違いに対応するため3タイプの幅を作製

(7) 1つの金電極のサイズは最小の幅で34μm×3 20  
4μm

(8) 基板上電子回路はITOパターン形成により作製  
具体的には、電極1およびリード線2の材料にNi/Auを用い、ガラス基板3上の全面に約0.54μm厚に蒸着し、その後洗浄した。次に、図1の形状の電極1およびリード線2のパターンになるように、フォトレジストを用いて露光し、Ni/Auをエッチングした後、フォトレジストを除去した。電極1は34μm×50μm、リード線2の幅は30μm、電極中心間距離は12.5μmの配線部を形成した。 30

【0022】得られた配線部を有する基板に25μm高のアクリル絶縁壁をスリット状に配置し、アクリル絶縁壁で覆われていないリード線を絶縁材料で覆って、本発明の多点電極基板を形成した。

#### 実施例1

##### (I) 神経結合用電極の結合(図2)

実際に設計・開発した結合用電極に末梢神経束、あるいはその一部を結合した。生後1日目、7日目、14日目の仔ラットの座骨神経を露出し、基板上のスリットに併せて神経束を配置することにした。ペントバルビタール 40  
麻酔下(生後7日目、14日目のラット)あるいは氷低温麻酔(生後1日目ラット)を行い、大腿～臀部を背面

から表皮を切り開き、脂肪組織を適当に取り除いた。さらに、筋周膜を切り裂いて深部に位置する座骨神経を露出させた。実体顕微鏡下でこれらの神経束を神経束結合用電極上に載せ、適当な太さの神経束を電極スリットに配置した。また、一部の神経束は蛋白質分解酵素であるトリプシン(0.1%, Sigma社)、細胞外マトリックスを分解するディスパーゼ(500プロテアーゼユニット/ml、合同酒精社)を用いて神経束を包んでいる神経周膜、神経内膜の結合組織を37℃、30分～1時間で分解した。その後、リン酸緩衝液で2回、さらにDME培地で洗浄した後、神経束を神経束結合用電極に配置した。

##### (II) 神経活動記録の計測

神経束の刺激は容易であるが、実際に記録を取ることは比較的困難である。そこで、実際に本電極で神経活動記録が取れることを培養細胞系を用いて実証した。

【0023】用いた材料はラット生後1日目、あるいは18日目胎児の脊髄及び後根神経節で、生後1日目ラットは氷低温麻酔下で体幹から脊柱を切り離し、さらに実体顕微鏡下で脊髄、後根神経節を取り出した。取り出した神経組織はDME培地の中に一時保存し、1)取り出した神経節、脊髄の一部をコラーゲンゲルのスポット上に配置する方法、2)トリプシン処理することで解離培養する方法の2つを行った。100mmペトリ皿にポリエチレンイミンコートした神経束結合用電極を置き、円形枠内にDME培地(10%FCS、P/S、Insuline添加)を1.8ml加えた。培養神経細胞の様子は図3参照。図1内矢印の電極から図4にあるような神経活動記録を取ることができた。

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の多点電極の各部の拡大図を示す。

【図2】部分神経束の電極への結合を示す。

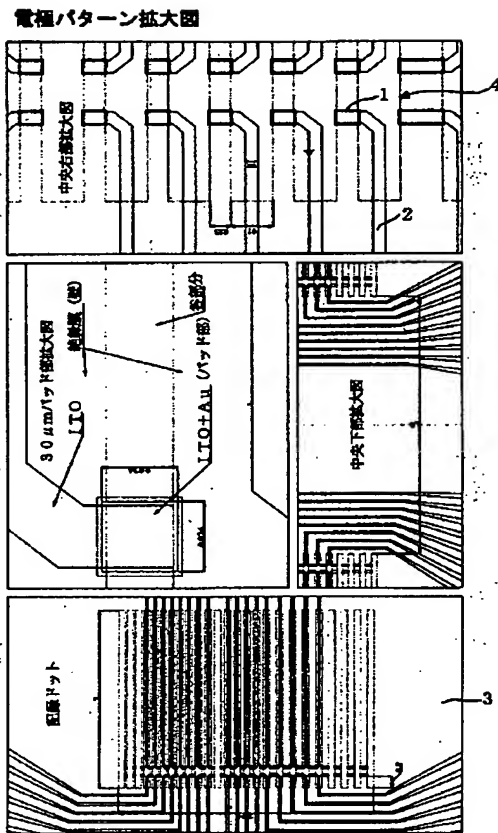
【図3】神経電極上でのラット脊髄神経細胞の培養結果を示す。

【図4】得られた神経記録を示す。

##### 【符号の説明】

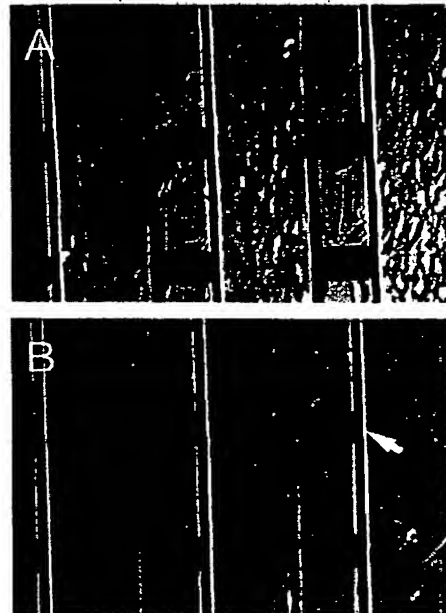
- 1 電極
- 2 リード線
- 3 ガラス基板
- 4 絶縁壁
- 5 神経束

【図1】



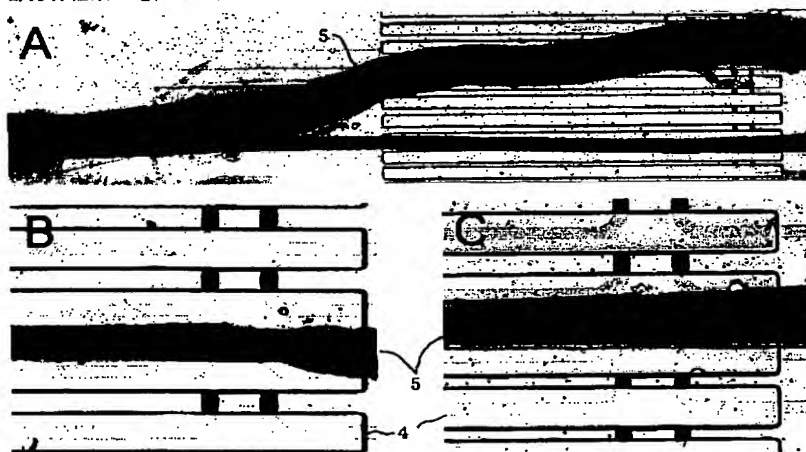
【図3】

神経電極上でのラット脊髄神経細胞の培養



【図2】

部分神経束の電極への結合



(5)

【図4】

